

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

ÉLISABETH COUAILLIER

Pharmacien

RECHERCHES

SUR

QUELQUES COMPOSÉS ORGANIQUES à Fonction éthylénique

24

*Soutenue le Janvier 1935
devant la Commission d'Examen*

MM. PASTUREAU

PREVOST

DONZELOT

Président.

Juges.

NANCY

IMPRIMERIE LORRAINE RIGOT & C^{ie}

1935

2^e Série n° 81

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR

ÉLISABETH COUAILLIER

Pharmacien

RECHERCHES

SUR

QUELQUES COMPOSÉS ORGANIQUES à Fonction éthylénique

*Soutenue le Janvier 1935
devant la Commission d'Examen*

MM. PASTUREAU	Président.
PREVOST	} Juges.
DONZELOT	

NANCY

IMPRIMERIE LORRAINE RIGOT & C^{ie}

1935

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen honoraire :

M. BRUNTZ, O *,  I O, O  *, *, Recteur de l'Université de Nancy.

Professeurs honoraires :

MM. FAVREL, *, I O.

GRÉLOT, *, I O, .

BRUNTZ, O *,  I O, O  *, *.

Doyen :

M. SEYOT, *,  I O,  *.

Assesseur :

M. GILLOT, I O, .

MM.

Professeurs :

DOURIS, I O,  *,	Toxicologie.
PASTUREAU, O *, I O, *,	Pharmacie chimique.
SEYOT, *,  I O,  *,	Histoire naturelle.
LASSEUR, *, I O, 	Microbiologie.
GILLOT, I O, 	Matière médicale.
PRÉVOST, 	Chimie organique.
N.,	Pharmacie galénique.

Agrégé libre :

M. GIRARDET, *, I O Chimie et Toxicologie. |

Chargé de cours magistral :

M. MEUNIER. Pharmacie galénique. |

MM.

Chargés de cours :

VERNIER, I O	Zoologie.
CORDEBARD,  I O	Analyse chimique.
DONZELOT	Physique.

MM.

Chefs de travaux :

VERNIER, I O	Microbiologie et Parasitologie.
CORDEBARD,  I O	Chimie et Analyse chimique.
STEIMETZ	Micrographie.
DONZELOT (chargé de travaux)	Physique.
RICHARD (chargé de travaux)	Pharmacie.
COLLET (chargé de travaux)	Chimie biologique et Toxicologie.
N.	Pharmacie.

Secrétariat :

M. E. TRIBOLET, I O Secrétaire. |

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTUREAU

Officier de la Légion d'honneur

RECHERCHES
SUR
QUELQUES COMPOSÉS ORGANIQUES
à Fonction éthylénique

INTRODUCTION

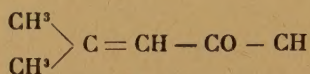
Les composés éthyléniques présentent un grand intérêt au point de vue de la synthèse organique, car les doubles liaisons de ces composés réagissent assez facilement par addition. En particulier, ils réagissent sur les halogènes et les acides hypohalogénés pour donner des éthers dihalogénés ou des halohydrines d'un usage très fréquent.

Lorsque la molécule éthylénique renferme en outre diverses autres fonctions, la double liaison est en général susceptible de réagir pour son propre compte en donnant, comme dans le cas précédent, des dérivés d'addition fort intéressants.

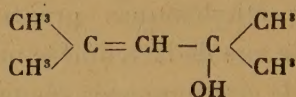
Dans certains autres cas, on obtient, par arrachement spontané d'acide halogéné et migration moléculaire, des composés tout autres que ceux qui étaient attendus.

C'est en particulier l'action des acides hypohalogénés (hypochloreux, hypobromeux, hypoiodeux) sur quelques composés à double liaison éthylénique que j'ai voulu étudier dans ce travail inaugural. J'ai choisi pour cela des matières premières d'un accès assez facile, qui m'ont été fournies par l'industrie ou que j'ai pu facilement préparer au laboratoire.

A mon arrivée au laboratoire de pharmacie chimique de l'Université de Nancy, je me suis familiarisée avec les composés à double liaison en étudiant l'action de l'acide hypoiodéux sur l'oxyde de mésityle



et sur le diméthyl penténol

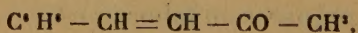


qui en dérive.

J'espérais pouvoir arriver à un bon dosage de ces composés en déterminant leur indice d'iode, comme BOUGAULT l'avait fait à propos de l'antipyrine ou de l'anéthol. Mais ici la fixation de l'acide hypoiodéux n'est pas instantanée ; elle s'accompagne, de plus, de réactions secondaires et dépasse le but cherché.

J'ai ensuite préparé un certain nombre de composés aromatiques à liaison éthylénique, afin de pouvoir faire réagir sur ces corps les acides hypohalogénés, non plus en vue d'une application analytique, mais dans le but d'utiliser les halohydrines obtenues pour la synthèse de médicaments chimiques sympathomimétiques ou anesthésiques locaux.

Pour la préparation de ces composés, je suis partie de la benzilidène acétone



de l'acétophénone



du bromure de phénacyle

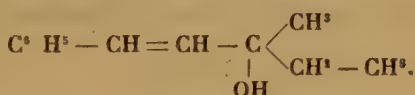


de l'acétophénone chlorée

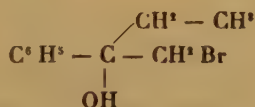


qui m'ont été fournis par l'industrie.

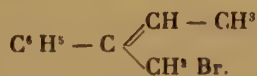
L'action du bromure d'éthylmagnésium sur la benzylidène acétone m'a donné l'alcool non saturé



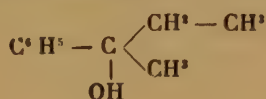
La même réaction appliquée au bromure de phénacyle donne la bromhydrine



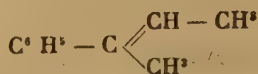
qui, par désydratation, fournit le carbure bromé



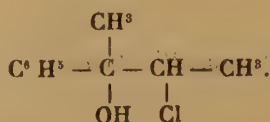
En réagissant sur l'acétophénone, le même magnésien donne l'alcool tertiaire



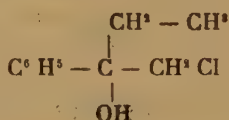
qui se déshydrate facilement pour donner le carbure éthylénique



sur lequel j'ai étudié la fixation de l'acide hypochloreux. On passe ainsi à la chlorhydrine



L'action du bromure d'éthyl magnésium sur l'acétophénone chlorée m'a donné la chlorhydrine



isomère de la précédente.

En faisant agir la diméthylamine sur ces deux chlorhydrines, j'ai obtenu les amino alcools correspondants qui sont isomères et tous deux homologues supérieur, de l'éphédrine de l'*éphédra*. Ce sont des éphédrines à fonction alcoolique tertiaire.

L'action du chlorure de benzoyle sur ces amino alcools a fourni deux anesthésiques locaux du groupe de la stovaine.

Pour l'exposition des résultats de mon travail, j'ai adopté le plan ci-contre.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I. — *Recherches sur la liaison éthylénique de l'oxyde de mésityle.*

CHAPITRE II. — *Recherches sur la liaison éthylénique du sel d'Erdmann.*

CHAPITRE III. — *Recherches sur la liaison éthylénique du diméthylpenténol.*

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I. — *Recherches sur le phénylméthylpenténol.*

- 1° Préparation de l'alcool ;
- 2° Action de l'acide hypoiodéux ;
- 3° Action de l'acide hypobromeux et du brome ;
- 4° Action de l'acide hypochloreux ;
- 5° Préparation du carbure correspondant.

CHAPITRE II. — *Préparation du phénylbromobutanol et du carbure de déshydratation.*

CHAPITRE III. — *Recherches sur le phénylbutanol.*

- 1° Préparation du phénylbutylène ;
- 2° Action de l'acide hypochloreux ;
- 3° Préparation de l'amino alcool ;
- 4° Préparation des éthers benzoïque et cinnamique de l'amino alcool.

CHAPITRE IV. — *Recherches sur le phénylchlorobutanol.*

- 1° Préparation du phénylchlorobutanol ;
- 2° Préparation de l'amino alcool ;
- 3° Préparation des éthers benzoïque et cinnamique de l'aminoalcool ;
- 4° Remarques sur l'action des composés à propriétés sympathomimétiques.

CONCLUSIONS.

Je serais coupable d'ingratitude si, avant tout exposé d'ordre scientifique, je ne remerciais mes maîtres de l'Ecole de Reims et de l'Université de Nancy pour leurs excellentes leçons, et tout spécialement MM. PRÉVOST et DONZELOT pour leur aimable consentement à faire partie du Jury devant lequel je parais.

A M. le professeur PASTUREAU, qui m'a accueillie dans son laboratoire, je dois une gratitude particulière. C'est, assurément, grâce à l'intérêt paternel qu'il a accordé à mes efforts, et à ses conseils toujours sûrs, que j'ai pu terminer mes recherches.

Qu'il me permette de lui affirmer ma profonde et durable reconnaissance.

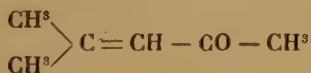
PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

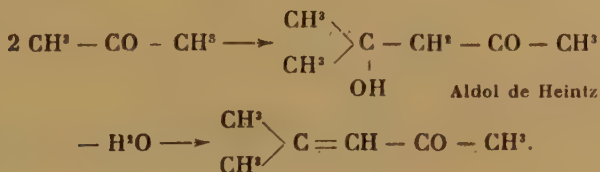
RECHERCHES SUR LA LIAISON ÉTHYLÉNIQUE DE L'OXYDE DE MÉSITYLE

L'oxyde de mésityle est un produit industriel. C'est donc une matière première d'un accès facile.

Ce composé qui répond à la formule



bout à 130° sous la pression normale. Il s'obtient facilement par déshydratation de l'aldol de HEINTZ produit par la condensation de l'acétone ordinaire sous l'action des alcalis.



Deux méthodes sont plus particulièrement employées. Celle de LOCQUIN (20) et celle de BODROUX et TABOURY (3).

Dans la première, on fait d'abord réagir l'acétone maintenue à la température de 8° sur une solution étendue de soude caustique, et le produit obtenu est déshydraté à l'aide de l'acide oxalique.

Le deuxième procédé est d'un emploi plus pratique lorsqu'on ne veut obtenir que de petites quantités de produit. L'acétone réagit sur le carbure de calcium à température d'ébullition. La condensation et la déshydratation se font simultanément ; il n'y a donc qu'une opération.

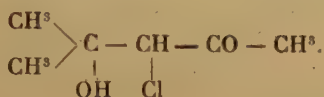
Ces deux méthodes ont été expérimentées avec succès dans le laboratoire de pharmacie chimique par M. BADER (1).

En raison de la présence, dans sa molécule, d'une liaison éthylénique, l'oxyde de mésityle est un composé sensible aux agents de réaction. Il fixe, en particulier, les acides hypohalogénés pour donner les halohydrines correspondantes. Ces dérivés ont été préparés pour la première fois au laboratoire de pharmacie chimique de l'Université de Nancy par MM. PASTUREAU et BERNARD (22).

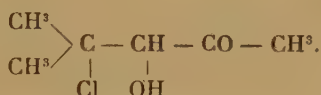
La chlorhydrine a été préparée en faisant réagir l'acide hypochloreux [obtenu par la méthode de BAYER, LAUCH et BAMBERGER (2)] sur l'oxyde de mésityle. Ce composé bout à 75° sous 10 millimètres.

D'après la règle de MARKOWNIKOFF (21), l'élément halogène se fixe, en général, sur l'atome de carbone

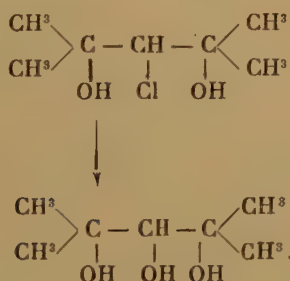
le moins substitué, et les auteurs ont attribué à la chlorhydrine la formule



M. BADER (1) a repris l'expérience et, en opérant sur de plus grandes quantités, il est parvenu à isoler deux isomères. L'un passant à 73° sous 10 millimètres et l'autre à 68°. Ce deuxième composé, qui se produit en quantité trois fois moindre, correspondrait donc à la formule



La chlorhydrine obtenue permet aux auteurs de découvrir un nouveau procédé d'obtention des alcoyl triméthylglycérines par action de l'iodure de méthyl magnésium et saponification du produit formé.



MM. PASTUREAU et BERNARD ont obtenu aussi les bromhydrine et iodhydrine de l'oxyde de mésityle.

La première se prépare par la méthode de READ et HOOK (23). Elle bout à 73°-75° sous 20 millimètres.

La seconde résulte de l'action de l'iode et de l'oxyde jaune de mercure sur l'oxyde de mésityle dissous dans l'éther saturé d'eau (méthode de BOUGAULT). Elle se décompose facilement pour donner l'oxyde d'éthylène correspondant. Cette transformation peut se produire aussi par action de l'oxyde d'argent sec.

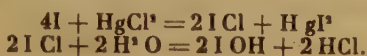
Puisque l'oxyde de mésityle absorbe facilement l'iode, on peut se demander s'il n'y aurait pas là un moyen pratique de dosage de cette substance.

HÜBL avait déjà constaté que l'iode est absorbé par certains composés à fonction éthylénique, en présence de sublimé, en proportion sensiblement égale à deux atomes d'iode pour une molécule du composé monoéthylénique. On peut déterminer ainsi l'indice d'iode, ou nombre de centigrammes d'iode absorbés par 1 gramme de la substance. Ce chiffre a une grande valeur dans l'analyse de corps tels que les graisses par exemple.

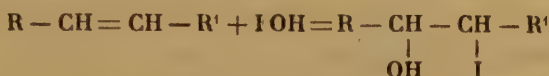
BOUGAULT (4) a constaté que l'anéthol possède cette même propriété à l'égard de l'iode dans les mêmes conditions. Le terme de la réaction est indiqué par la coloration jaune que prend la liqueur. La méthode de dosage de l'antipyrine, découverte et mise au point par BOUGAULT, n'est qu'une application particulière de cette propriété générale.

Pour expliquer le mécanisme de cette réaction, les auteurs supposent que l'iode et le bichlorure réagissant en solution alcoolique donnent naissance à du chlorure d'iode.

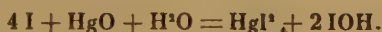
Ce dernier est décomposé par l'eau que contient l'alcool en HCl et IOH.



L'acide hypoiodeux se fixe sur la double liaison pour donner des corps de la forme



Si l'on emploie de l'oxyde jaune de mercure la réaction est analogue à la précédente



Tout se passe comme si une molécule du corps considéré fixait deux atomes d'iode.

**Essai de dosage de l'oxyde de mésityle
par la méthode de Hübl**

J'ai préparé une solution au 1/10^e en volume d'oxyde de mésityle dans l'alcool. 1 cm³ correspondait à 0 gr. 0864 d'oxyde de mésityle.

La technique de HÜBL a été appliquée dans une série d'essais à 1 centimètre cube de cette solution et l'excès d'iode déterminé après des temps variables.

Alors que théoriquement 0 gr. 0864 d'oxyde de mésityle doivent absorber 0 gr. 203 d'iode, les quantités d'iode absorbé se sont trouvées être de :

- 0 gr. 1574 après 1 heure (soit 77 % de la théorie);
- 0 gr. 1676 après 2 heures (soit 82 % de la théorie);
- 0 gr. 2082 après 24 heures.

On voit donc que la réaction est lente et qu'elle n'est pas limitée. Au bout d'un certain temps, l'iode est absorbé en plus grande quantité qu'il n'est prévu théoriquement. Cela est dû à des réactions secondaires ; mais il semble acquis qu'un dosage n'est guère possible dans ces conditions.

Pour les graisses, il existe un autre procédé découvert par WIJS (26) qui donne d'excellents résultats. Il consiste à faire réagir, pendant une heure, une solution du mélange $I\ Cl^3 + I^2$ dans l'acide acétique, sur le corps dissous.

L'excès d'iode est titré par l'hyposulfite de sodium après addition d'iodure de potassium. J'ai essayé d'appliquer cette méthode à l'oxyde de mésityle, mais j'ai constaté que l'iode est absorbé très lentement.

Voici, en effet, les poids d'iode absorbés par 0 gr. 0864 d'oxyde de mésityle :

- 0 gr. 0381 après 1 heure (soit 18 % de la théorie) ;
- 0 gr. 0688 après 2 heures (soit 30 % de la théorie) ;
- 0 gr. 08509 après 12 heures (soit 40 % de la théorie) ;
- 0 gr. 09906 après 19 heures (soit 48 % de la théorie).

L'acide acétique empêche peut-être la réaction. Quoiqu'il en soit, cette méthode ne paraît pas permettre le dosage de la substance considérée.

CHAPITRE II

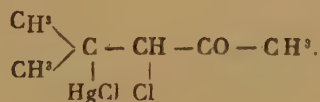
RECHERCHES SUR LA LIAISON ÉTHYLÉNIQUE DU SEL D'ERDMANN

L'oxyde de mésityle forme avec le bichlorure de mercure un composé bien défini préparé pour la première fois par ERDMANN (7).

Préparation :

10 grammes de sublimé sont dissous dans 100 cm³ d'eau et portés à 40°. A ce moment, on verse dans la solution 2 gr. 50 d'oxyde de mésityle. Après refroidissement, il se forme un abondant précipité qui est lavé. On recueille ainsi 9 gr. 50 de sel d'Erdmann. Il se présente sous la forme d'aiguilles incolores solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther.

Il se pourrait que le sublimé sature la double liaison de l'oxyde de mésityle et que le corps réponde à la formule



Dans le cas contraire, il s'agirait simplement d'une simple association moléculaire ; la double liaison serait par conséquent encore libre et pourrait fixer de l'iode. Les expériences montrent que cette seconde hypothèse est la vraie.

Essais de dosage.

Dans une série de récipients 0 gr. 30 de sel d'Erdmann sont mis à réagir avec :

- 1° $\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ gr. } 50 \text{ de carbonate de sodium} \\ \text{et } 30 \text{ cm}^3 \text{ de solution aqueuse d'iode } \frac{N}{10} \end{array} \right.$
- 2° $\left\{ \begin{array}{l} 0 \text{ gr. } 50 \text{ de Hg O} \\ 10 \text{ cm}^3 \text{ de solution alcoolique d'iode.} \end{array} \right.$

On prépare de même des récipients témoins et on dose l'iode non combiné après des temps variables. On voit que c'est en présence d'oxyde jaune de mercure que l'iode est fixé le plus rapidement.

En effet, 0 gr. 30 de sel d'Erdmann contiennent 0 gr. 079 d'oxyde de mésityle qui doivent absorber théoriquement 0 gr. 205 d'iode, et voici les quantités d'iode fixées dans la première expérience :

0 gr. 206 au bout de 1/2 heure ;
0 gr. 3263 au bout de 3 heures ;
0 gr. 3556 au bout de 4 heures.

Et dans la 2° expérience :

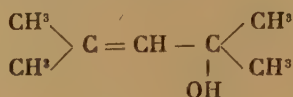
0 gr. 217 après 1/2 heure ;
0 gr. 3928 après 2 heures ;
0 gr. 4828 après 3 heures.

L'oxyde de mésityle réagit, comme lorsqu'il est seul, en donnant une série de réactions secondaires qui amènent une nouvelle absorption d'iode. Les résultats sont faussés et les dosages impossibles.

CHAPITRE III

RECHERCHES SUR LA LIAISON ÉTHYLÉNIQUE DU DIMÉTHYLPENTÉNOL

Le diméthyl 2.4. pentène 2 ol 4

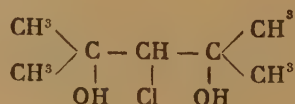


a été préparé pour la première fois par von FELLENBURG (8), par action du bromure de méthylmagnésium sur l'oxyde de mésityle.

En refroidissant le produit dans un mélange de glace et de sel, au moment de la réaction, et en distillant dans un bon vide le produit rigoureusement neutre, on améliore beaucoup le rendement qui est alors de l'ordre de 75 %.

La liaison éthylénique du diméthylpenténol joue très facilement et les halohydrines dérivées ont toutes été préparées.

La chlorhydrine

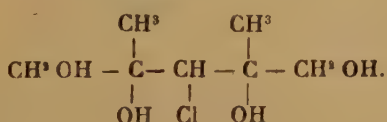


a été obtenue par différentes méthodes. MM. PASTUREAU et BERNARD la préparèrent par action de l'iodure de méthylmagnésium sur la chlorhydrine de l'oxyde de mésityle. C'est le terme de passage qui leur permet, par saponification, de parvenir à la tétraméthyl glycérine.

Par action de la chlorurée [méthode de DETOEUF (6)], M. BADER obtint des cristaux fondant à 60° au bloc de Maquenne et constitués par un produit identique à la chlorhydrine de MM. PASTUREAU et BERNARD.

La double liaison de cet alcool a donné lieu à une réaction anormale. En effet, en essayant de la faire réagir sur l'acide hypochloreux obtenu par la méthode de BAYER, LAUCH et BAMBERGER (19 et 2), dans le but d'obtenir la chlorhydrine normale, MM. PASTUREAU et BERNARD obtinrent un produit cristallisé très différent du composé attendu.

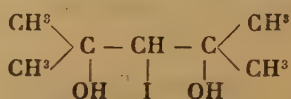
M^{lle} VEILER (25) a repris l'expérience et attribue temporairement à ce corps la formule



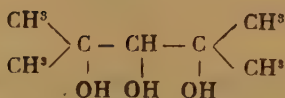
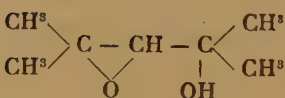
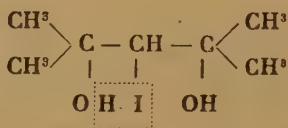
L'acide hypobromeux réagit facilement sur l'alcool de Fellenberg. M^{lle} VEILER a obtenu, suivant le procédé de READ et HOOK (23), le produit normal bien cristallisé. Le travail n'a pas encore été publié.

L'iode réagissant en présence d'oxyde jaune de mercure sur le diméthylpenténol en solution dans l'éther saturé d'eau est absorbé très rapidement.

MM. PASTUREAU et BERNARD ont obtenu, les premiers, après lavage des éthers au KI puis à l'hyposulfite de sodium et évaporation, de beaux cristaux brillants et incolores, à odeur piquante, constitués par l'iodhydrine :



La saponification de ce corps par la potasse et l'hydratation du glycide obtenu ont permis aux auteurs de parvenir, par une voie différente, à la tétraméthyl glycérine.



**Essai de dosage du diméthylpenténol
par la méthode de Hübl.**

De même que pour l'oxyde de mésityle, j'ai essayé de mesurer l'absorption de l'iode par ce composé en vue d'un dosage possible.

Ces essais ont été exécutés, à l'aide d'une solution alcoolique de diméthylpenténol, contenant 0 gr. 0165 de produit par centimètre cube.

Voici les quantités d'iode absorbées par l'alcool mis en réaction (5 centimètres cubes de la solution, soit 0 gr. 0825 de diméthylpenténol) :

0 gr. 163 après 10 minutes soit 89 % de la théorie ;

0 gr. 187 après 1/2 heure soit 100 % de la théorie ;

0 gr. 2082 après 3/4 heure ;

0 gr. 269 après 36 heures ;

théoriquement 0 gr. 0825 de diméthylpenténol doivent réagir sur 0 gr. 183 d'iode.

L'absorption de l'iode est rapide. Elle est complète au bout d'une demi-heure. Mais la réaction n'est pas limitée et la quantité d'iode absorbé dépasse celle qui est prévue par la théorie, à cause des réactions secondaires dues au dédoublement de l'iodhydrine. Pas plus que pour l'oxyde de mésityle, il n'est donc possible de baser sur cette réaction une bonne méthode de dosage.

La méthode de WIJS appliquée à ce composé n'a pas donné de meilleurs résultats que dans le cas précédent.

Au bout d'une heure de contact avec la solution de WIJS, 0 gr. 0825 de diméthylpenténol n'avait fixé que 0 gr. 0152 d'iode, soit 0,08 % de la quantité théoriquement prévue. Cependant la solution de WIJS mise en présence d'antipyrine a permis de constater que l'absorption se faisait assez bien. Après 1 heure, 0 gr. 20 avait fixé 0 gr. 227 d'iode (théorie 0 gr. 27).

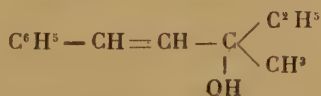
DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHES SUR LE PHÉNYLMÉTHYLPENTÉNOL

1° Préparation de l'alcool.

Le phényl 5 méthyl 3 pentène 4 ol 3



a déjà été préparé par KLAGES (16) et KÖLHER (18), par action d'un magnésien d'éthyle sur la benzylidène acétone.

Cette benzylidène acétone est une matière première qu'il est facile de se procurer. On l'obtient en chauffant à 100°, suivant la méthode de CLAISEN et CLAPARÈDE (27), une molécule d'acétone avec une molécule d'aldéhyde benzylique et deux d'anhydride acétique en présence de chlorure de zinc.

La benzylidène acétone est dissoute dans trois fois son poids d'éther anhydre, et sa réaction sur le magné-

sien d'éthyle s'effectue dans un ballon refroidi par un mélange de glace et de sel. Elle est assez calme. Après 12 heures de contact, on démolit le complexe par de la glace pilée. La magnésie formée est dissoute à l'aide d'acide acétique au 1/5° ou de chlorure d'ammonium.

On extrait le produit à l'éther. Après neutralisation, lavage et dessiccation sur du sulfate de sodium anhydre, on récupère l'éther.

Le résidu est distillé dans le vide. L'alcool passe vers 114°-116° sous 9 millimètres. Le rendement est d'environ 70 %.

Le phénylméthylpenténol est un liquide d'odeur aromatique légèrement coloré en jaune.

Voici les constantes indiquées par KLAGES.

$$D^{17}_0 = 0.9645$$

$$n^{17}_0 = 1.5137$$

Le produit que j'ai obtenu dans cette réaction donnait une réfraction moléculaire de 55.6 pour une réfraction théorique de 56.17 avec un indice de : 1.519 et une densité de : 0.962.

2° Action de l'acide hypoiodeux sur le phénylméthylpenténol.

J'ai essayé de préparer l'iodhydrine de l'alcool de Klages en suivant la méthode classique de M. BOUGAULT. L'iode réagit sur le produit dissous dans l'éther saturé d'eau en présence d'oxyde jaune de mercure.

On dissout 3 gr. 50 de ce phénylméthylpenténol dans de l'éther aqueux et on ajoute 2 grammes de

HgO. On verse peu à peu 5 grammes d'iode en agitant convenablement. L'absorption de l'iode est assez rapide au début et la solution se décolore. Ensuite, lorsqu'on a ajouté les $\frac{2}{3}$ de l'iode environ, la réaction est plus lente; même par agitation on ne peut obtenir la décoloration de la liqueur. La double liaison de l'alcool de Klages semble bien ne pas être extrêmement sensible aux agents de réaction.

On essore le bi-iodure et on le lave à l'éther. Les éthers sont lavés avec une solution d'iodure de potassium pour éliminer le bi-iodure qui serait passé en solution dans l'éther, puis avec une solution de bisulfite de sodium pour enlever les traces d'iode libre, et enfin avec de l'eau distillée. L'éther est ensuite desséché sur du sulfate de sodium anhydre.

Après évaporation de l'éther, il reste une masse noirâtre dans laquelle rien n'a cristallisé.

Je n'ai pu isoler l'iodhydrine à l'état pur, car cette masse qui renferme très probablement de l'iodhydrine n'a pu être distillée. Ces corps sont, en effet, très sensibles à l'action de la chaleur et on constate déjà une décomposition quand on essaye de chasser l'éther au bain-marie.

3° Action de l'acide hypobromeux et du brome sur l'alcool de Klages.

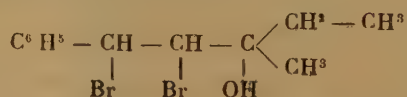
α) L'acide hypobromeux nécessaire à la première préparation s'obtient par la méthode de READ et HOOK (23), en laissant reposer 2 jours à l'abri de la lumière de l'eau de brome à 2 %, préalablement agitée jusqu'à complète homogénéisation.

Dans 500 centimètres cubes de cette solution refroidie dans la glace, on verse lentement 17 centimètres cubes de phénylméthylpenténol. La décoloration qui n'est pas complète à la fin de la réaction est achevée avec du sulfite de sodium. La solution est ensuite saturée de chlorure de sodium et épuisée trois fois par l'éther. Les éthers neutralisés et desséchés sur du sulfate de sodium anhydre laissent, après récupération, un résidu qui est distillé dans le vide sous 9 millimètres.

On a recueilli une première portion vers 109°-110° puis une deuxième entre 110° et 122°. Le liquide qui était dans le ballon se colore à ce moment en noir et les gouttes du distillat deviennent noires dans le réfrigérant. Puis le liquide se décompose en émettant de fortes proportions de vapeurs d'acide bromhydrique.

Un dosage de brome par la méthode de STEPANOW (sodium-alcool) sur les portions distillées, donne un écart d'environ 23 % avec la théorie. Ce n'est donc que de l'alcool non attaqué et souillé d'un peu de bromhydrine, qui est passé à la distillation.

b) Une molécule de phénylméthylpenténol doit théoriquement fixer deux molécules de brome sur sa double liaison pour donner le dibromé :



Pour essayer de le préparer, j'ai versé dans 1 gr. 30 d'alcool dissous dans l'éther et refroidi par un mélange de glace et de sel, 1/2 centimètre cube de brome.

La décoloration a lieu ; mais on constate ensuite un dégagement de vapeurs d'HBr. Ces vapeurs doivent provenir d'une décomposition, car je n'ai pu obtenir le dibromé à l'état pur.

Dosage par la méthode de STEPANOW sur le résidu d'évaporation de l'éther.

Prise d'essai	0 gr. 2944
Poids de Br trouvé	0 gr. 1120
Br % { trouvé.	38 %
{ calculé.	47 %

4^e Action de l'acide hypochloreux sur le phénylméthylpenténol

A) Préparation de l'acide hypochloreux.

L'acide hypochloreux servant à la préparation des chlorhydrines a été préparé par deux méthodes.

La méthode de BAYER, LAUCH et BAMBERGER et la méthode de DETOEUF.

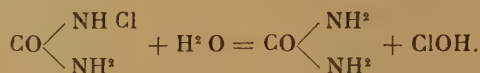
Méthode de Bayer-Lauch-Bamberger (2 et 19). — Dans cette préparation, l'acide hypochloreux est obtenu par double décomposition entre l'hypochlorite de chaux et l'acide borique.

On triture tout d'abord du chlorure de chaux avec de l'eau à raison de 200 grammes de chlorure par litre d'eau. Après 24 heures de contact, on filtre le liquide, on recueille environ les 2/3 de l'eau et on l'additionne d'acide borique dans la proportion de 50 grammes par litre. On agite ensuite à la machine.

Le chlore se titre facilement par la méthode à l'iodure de potassium et à l'hyposulfite de sodium.

On trouve de 1 à 3 % de chlore en général.

Méthode de Detœuf (6). — Cette méthode utilise la propriété qu'a l'urée de fixer le chlore lorsqu'elle est en solution aqueuse pour se redécomposer ensuite à la température ordinaire en urée et acide hypochloreux



Le chlore nécessaire à la réaction se prépare, suivant le procédé de GRAEBE (13), par action de l'acide chlorhydrique sur le permanganate de potassium.

600 grammes d'HCl sont versés goutte à goutte sur 100 grammes de MnO⁴K.

Le chlore qui se dégage passe dans un flacon laveur, puis barbote dans une solution, refroidie par la glace, de 120 grammes d'urée dans 60 grammes d'eau. On ajoute à cette solution 60 grammes de marbre finement concassé pour retenir l'acide chlorhydrique dès sa formation.

Lorsque la réaction (qui dure 3 à 4 heures) est terminée, on filtre la chlorurée, on l'étend à 300 centimètres cubes et on dose le chlore actif. Les solutions ainsi obtenues titrent de 25 à 30 % en chlore.

Cette méthode, quoique d'un prix de revient plus élevé, présente sur la précédente l'avantage d'être plus rapide et de donner des solutions plus concentrées.

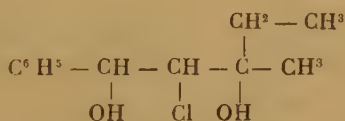
Pour assurer la bonne marche de la réaction, il est préférable d'acidifier avec de l'acide acétique au moment de la préparation de la chlorhydrine.

b) *Préparation de la chlorhydrine
du phénylméthylpenténol.*

La fixation de ClOH sur une liaison éthylnique parait obéir, sauf exception, à un certain nombre de règles [MARKOWNIKOFF (21) KRASSUSKI (17)].

L'oxydrile se place en général sur l'atome de carbone le plus substitué. Lorsque les deux carbones sont de substitutions égales, comme c'est le cas ici, l'oxydrile a tendance à se porter sur le carbone le plus éloigné de l'extrémité de la chaîne.

On doit donc normalement obtenir le corps qui a pour formule



La préparation a été tentée, tout d'abord, par la méthode de BAYER-LAUCH-BAMBERGER.

17 gr. 6 de phénylméthylpenténol ont été mis en contact avec 800 centimètres cubes d'acide hypochloreux, titrant 1,3 % en chlore. Le mélange est agité une heure à la machine. Il ne s'échauffe pas. On laisse 24 heures en contact.

Après ce temps, le produit est épuisé trois fois à l'éther. Les éthers réunis sont lavés, puis séchés sur du sulfate de sodium anhydre. On récupère l'éther et le résidu est distillé dans le vide.

Au début de la distillation, on n'a recueilli que de l'alcool. Le résidu étant en trop petite quantité pour permettre un second tour a été entraîné par la vapeur d'eau. On a recueilli quelques centimètres cubes d'un produit jaunâtre titrant 13 % en chlore, alors que la chlorhydrine doit théoriquement contenir 15 % de chlore.

Le phénylméthylpenténol semble bien ne pas présenter une grande facilité de réaction. Cette paresse de la double liaison s'explique par la théorie de l'empêchement stérique. M. BADER, en préparant les chlorhydrines dérivées des propylidène et isoamylidène acétone, avait déjà remarqué que l'absorption de l'acide hypochloreux se faisait lentement et avec de très petits rendements lorsque les corps étaient de poids moléculaire élevé.

La méthode de DETOEUF permet de préparer des solutions de ClOH plus concentrées. Il a semblé préférable de recommencer la réaction en suivant cette méthode, une action plus vive ayant plus de chance de donner une plus forte proportion de chlorhydrine.

On met en réaction :

50 grammes d'alcool de Klages ;
60 centimètres cubes de solution de chlorurée titrant 25 %
de Cl par litre ;
5 grammes d'acide acétique.

On agite une heure à la machine. Malgré la concentration de la solution, on ne constate pas une élévation notable de température. Après 24 heures de contact et

agitations espacées, on extrait à l'éther. Les éthers sont neutralisés, lavés, séchés et récupérés.

Le produit est rectifié par une distillation dans le vide. Les premières portions, quoique légèrement chlorées, sont surtout constituées par de l'alcool.

La chlorhydrine passe entre à 125° et 128° sous 10 millimètres.

C'est un liquide un peu jaunâtre, d'odeur un peu piquante et aromatique.

Dosage du chlore par la méthode de Stepanow.
(sodium alcool).

Poids du corps	0 gr. 2014
Poids de Cl trouvé	0 gr. 02859
Cl % trouvé	14,2 %
Cl % calculé	15 %

Constantes physiques :

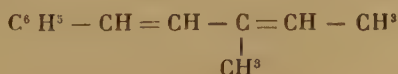
$$\begin{aligned} n^{20^\circ} &= 1.517 \\ D^{20^\circ} &= 1.024 \end{aligned}$$

Réfraction moléculaire :

$$\frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \times \frac{M}{D} \left\{ \begin{array}{l} \text{trouvée} \quad 51.90 \\ \text{calculée} \quad 52.04 \end{array} \right.$$

**5° Préparation du carbure dérivé
du phénylméthylpenténol.**

Le phényl 5 méthyl 3 pentadiène 2.4



a déjà été préparé par KLAGES (16). L'alcool de Klages a présenté une assez grande résistance à la déshydratation.

Une première ébullition d'une demi-heure au bain d'huile en présence de quelques grammes d'acide oxalique anhydre n'a permis de recueillir, à la distillation, qu'un corps constitué presque entièrement par l'alcool.

Après une deuxième ébullition, le distillat contenait encore de l'alcool. On a donc agité le liquide avec de petits grains de sodium. Le mélange a tendance à se prendre en masse lorsqu'on n'agit pas assez.

On a recueilli, à la distillation, un liquide bouillant vers 106°-107° sous 11 millimètres et constitué par le phénylméthylpentadiène.

KLAGES indique Eb : 20 millimètres : 130°.

Constantes physiques :

$$n^{20^{\circ}} = 1.531$$

$$D^{20^{\circ}} = 0.89$$

KLAGES indique :

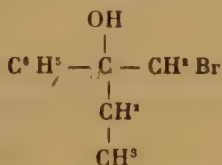
$$n^{20^{\circ}} = 1.5366$$

$$D^{19^{\circ}} = 0.9593$$

CHAPITRE II

PRÉPARATION DU PHÉNYLBROMOBUTANOL ET DU CARBURE CORRESPONDANT

Le phényl 2 bromo 1 butanol 2 :



a été préparé par action du bromure d'éthylmagnésium sur le bromure de phénacyle.

La bromacétophénone ou bromure de phénacyle s'obtient par action du brome sur l'acétophénone bouillant. C'est un corps cristallin, fondant à 50°.

On prépare un magnésien d'éthyle suivant la méthode de GRIGNARD. Après avoir porté le ballon dans un mélange réfrigérant, on fait tomber dessus, goutte à goutte, une solution de bromure de phénacyle dans l'éther anhydre. La réaction est assez violente. On obtient un complexe de couleur jaune orangée qui est traité suivant les méthodes habituelles.

Le résidu est distillé. L'alcool tertiaire bromé bout entre 129° et 131° sous 11 millimètres.

C'est un liquide jaunâtre qui se colore rapidement à la lumière et dont l'indice de réfraction à 20° est 1.554.

Il a une odeur extrêmement piquante et irrite fortement les muqueuses lorsqu'il est manipulé sans masque; c'est pourquoi je ne me suis pas servie de ce corps pour d'autres réactions.

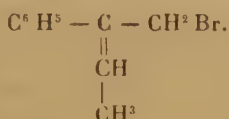
Dosage du brome par la méthode de STEPANOW :

Poids du corps	0.196
Poids de Br trouvé	0.0672
Br % trouvé	34 %
Br % calculé	32,31 %

Le corps obtenu n'est donc pas très pur, mais en essayant de le redistiller on s'aperçoit que le point d'ébullition baisse à chaque distillation, d'abord à 115° puis 108°, en même temps que de petites gouttes d'eau apparaissent dans le fond du flacon. Comme c'est le cas chez beaucoup d'alcools tertiaires, il y a deshydratation spontanée et le composé n'a pu être purifié.

Les produits recueillis à la dernière distillation ont été introduits dans un ballon avec de l'acide oxalique anhydre et chauffés une demi-heure au bain d'huile à la température d'ébullition du mélange. Le liquide est neutralisé par une solution de carbonate de sodium et décanté. Après dessiccation sur du sulfate de sodium anhydre, le carbure est essoré et distillé sous 10 millimètres.

Il passe d'abord plusieurs fractions entre 102° et 107°, mais au 2^e tour on recueille un corps passant entre 104° et 106° et constitué par le phényl 2 bromo 1 butylène 2 :



Il ne possède plus d'oxydrile et réagit sur l'eau de Br grâce à sa double liaison.

C'est un liquide huileux, jaunâtre, qui se décompose assez rapidement à la lumière. Il est très lacrymogène et aussi pénible à manipuler que l'alcool.

Dosage du brome par le Stepanow :

Prise d'essai.	0 gr. 296
Poids de Br trouvé.	0 gr. 108
Br % trouvé.	37.25 %
Br % calculé.	37.86 %

Constantes physiques :

$$\begin{array}{l} n^{20^\circ} = 1.568 \\ D^{20^\circ} = 1.3804 \end{array}$$

Réfraction moléculaire :

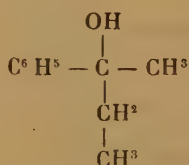
Trouvée.	53.84
Calculée.	52.326

CHAPITRE III

RECHERCHES SUR LE PHÉNYLBUTANOL

1° Préparation du phénylbutanol et du carbure de déshydratation.

a) Le phényl 2 butanol 2



a déjà été préparé par KLAGES et par TIFFENEAU (24) et s'obtient par l'action du bromure d'éthylmagnésium sur l'acétophénone.

On opère, suivant la technique de GRIGNARD, pour l'obtention du magnésien.

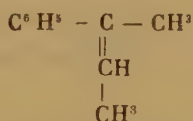
La réaction de l'acétophénone sur ce magnésien est assez violente, et il est préférable d'opérer dans un ballon maintenu dans un mélange réfrigérant. Le complexe obtenu est solide. Après récupération des éthers d'épuisement, on obtient l'alcool par distillation dans le vide.

Il passe vers 84°-86° à la première distillation sous 10 millimètres et 87°-88° à la deuxième.

$$n^{20^{\circ}} = 1,519$$

$$D^{20^{\circ}} = 0.0993 \text{ (TIFFENEAU indique 0.991)}$$

b) L'alcool précédent ne contient pas de liaison éthyénique, mais, comme tous les alcools tertiaires, il se déshydrate facilement pour donner un carbure non saturé, qui est le phénylbutylène :



déjà préparé par TIFFENEAU (24).

Plusieurs méthodes permettent de passer des alcools aux carbures. Par simple distillation à la pression ordinaire, et lorsqu'on opère avec une colonne assez haute, on obtient souvent du carbure.

On peut aussi décomposer l'alcool sous l'action de la chaleur en présence d'agents catalyseurs (Al^2O^3 ou Cu réduit).

KLAGES a observé l'action déshydratante des composés organo-magnésiens.

L'acide sulfurique, le bisulfate de potasse, l'acide oxalique (15) ont été également préconisés pour la déshydratation des alcools tertiaires. C'est par ce dernier procédé que TIFFENEAU (24) a préparé le phénylbutylène.

L'acide oxalique cristallise avec deux molécules d'eau. Pour l'obtenir anhydre, il est nécessaire de le

chauffer plusieurs heures à l'étuve ou au bain d'huile vers 115°-120°.

Préparation du phénylbutylène.

50 centimètres cubes de phénylbutanol additionnés de quelques grammes d'acide oxalique sont introduits dans un ballon et chauffés progressivement au bain d'huile, de façon à atteindre la température d'ébullition du mélange. Après une demi-heure de chauffage, refroidissement, on reprend par une solution de carbonate de sodium qui dissout l'acide et on décante le carbure formé.

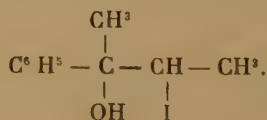
Ce carbure est rectifié, après dessiccation sur du sulfate de sodium anhydre. Pour l'obtenir très pur, il vaut mieux soumettre le produit brut à l'action du sodium en présence d'un dissolvant tel que l'éther ou la benzine. Le solvant est distillé dans le vide et, après filtration, le carbure est soumis à la rectification.

Le phénylbutylène passe entre 62° et 64° sous 10 millimètres.

Le rendement est d'environ 60 %.

2° Action de l'acide hypoiodéux sur le phénylbutylène.

La réaction de BOUGAULT appliquée au phénylbutylène doit donner naissance à l'iodhydrine :



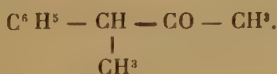
TIFFENEAU (24) l'a préparée. Mais il n'étudiait que les migrations moléculaires dans ces composés et n'a pas cherché à l'isoler. Je n'ai pas réussi à l'obtenir pure.

Préparation de l'iodhydrine.

35 grammes de carbure ont été dissous dans une quantité suffisante d'éther saturé d'eau puis additionnés de 27 gr. 5 d'oxyde jaune de mercure. On fait ensuite tomber, petit à petit, 63 grammes d'iode. Au début, la décoloration est rapide, mais elle s'arrête lorsqu'on a ajouté les $\frac{2}{3}$ de l'iode. Au bout de trois jours la liqueur ne s'était pas décolorée, mais le Hgl^2 formé s'était dissous. Les éthers ont été alors lavés avec une solution d'iodure de potassium, puis d'hyposulfite de sodium et, enfin, à l'eau distillée. L'éther est resté coloré en noir. Il a été soumis à l'entraînement par la vapeur d'eau. On a recueilli ainsi un liquide jaune et une poudre rouge (c'est le Hgl^2 qui s'était dissous).

Le liquide est extrait par l'éther et distillé sous 10 millimètres après récupération de l'éther.

Une première portion distillant vers 67° est constituée par du carbure n'ayant pas réagi. Une deuxième portion passant vers 78° - 80° est formée par l'acétone :

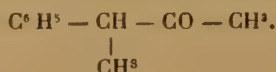


On la caractérise par la formation de sa semi-carbazone.

On dissout 1 gramme de chlorhydrate de semi-carbazide dans l'alcool, on ajoute de l'acétate de sodium

acétique et on verse 1 gramme de produit. Au bout de très peu de temps, il se dépose des cristaux incolores fondant à 170° au bloc de MAQUENNE.

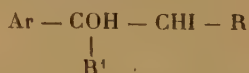
Cette cétone avait été préparée par TIFFENEAU par action du nitrate d'argent sur l'iodhydrine en solution dans l'éther. Le point de fusion des cristaux de semicarbazone lui a permis de caractériser cette cétone. Elle est identique à celle qui a déjà été décrite par DARZENS (5) et qui a pour formule :



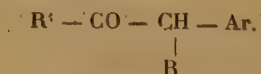
On peut admettre qu'à cause de la grande instabilité de l'iodhydrine à la température ordinaire, il se produit un arrachement spontané de HI qui laisse comme résidu la cétone, sans qu'il soit nécessaire de recourir à l'action du nitrate d'argent.

En préparant cette cétone, TIFFENEAU apportait un exemple nouveau à l'appui de son étude des transpositions moléculaires. Il montra, en effet, que la transformation des iodhydrines aromatiques s'accompagne d'une migration du radical phényle chaque fois que ce groupe phényle est voisin du carbone portant l'oxygène oxyhydrilique résistant.

Les iodhydrines du type

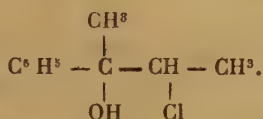


donnent des cétones de la forme :



**3° Action de l'acide hypochloreux
sur le phénylbutylène.**

Le phénylbutylène doit fixer ClOH sur sa double liaison pour donner la chlorhydrine de formule :



Ce composé a été préparé par les deux méthodes habituelles.

*a) Préparation de la chlorhydrine par la méthode
de Bayer-Lauch-Bamberger (2 et 19).*

30 grammes de carbure sont versés dans un flacon contenant 700 centimètres cubes de solution d'acide hypochloreux titrant 1,2 % en chlore.

Le mélange est agité 1 heure et s'échauffe très légèrement. Le lendemain, on extrait le produit à l'éther et on dessèche cet éther à l'aide de SO^4Na^+ anhydre. On récupère l'éther et on distille le résidu dans le vide. On obtient sous 10 millimètres :

Une 1^{re} portion passant entre 90° et 93°,
Et une 2^e portion passant entre 93° et 110°.

La 1^{re} portion contient surtout du carbure.

La 2^e portion redistillée donne un produit passant vers 109°-110° constitué par la chlorhydrine.

b) *Préparation de la chlorhydrine
par la méthode de Detœuf (6) [chlorurée].*

A 150 centimètres cubes d'une solution de chlorurée, titrant 24 % en chlore, on ajoute lentement 100 centimètres cubes de carbure et 10 grammes d'acide acétique.

Après une demi-heure d'agitation à la machine, le mélange s'échauffe fortement ; la réaction est plus vive que précédemment. On titre le chlore dans le liquide. Comme il a entièrement disparu, on verse 50 centimètres cubes de solution de chlorurée dans le mélange de façon que le carbure, s'il en reste, se trouve en présence d'un excès de ClOH . Après une nouvelle agitation, on laisse en contact pendant 12 heures. On extrait ensuite le produit à l'éther et l'on opère de la même façon que dans la réaction précédente.

A la première distillation sous 10 millimètres on recueille plusieurs portions :

Une 1^{re} passant entre 92° et 95° ;

Une 2^e passant entre 105° et 112° ;

Une 3^e passant entre 115° et 118° ;

et il se forme, sur le col et le tube latéral du ballon, un dépôt constitué probablement par du chlorure d'ammonium. Ce phénomène avait déjà été constaté par M. BADER (1), qui avait analysé ce produit anormal et démontré qu'on avait affaire à du chlorure d'ammonium. On peut expliquer sa formation par l'action de la chlorhydrine sur une légère quantité d'urée qui serait passée dans l'éther malgré sa très faible solubilité.

Les portions de distillat sont aussi légèrement souillées de ClNH_4 . Elles sont donc lavées et redistillées, sauf la 3^e qui était en trop petite quantité.

Après plusieurs rectifications, on arrive à isoler une portion passant sous 9 millimètres entre 109° et 111°.

Les premières portions sont constituées, sans doute, par du carbure mêlé de chlorhydrine, car elles possèdent encore une double liaison, et le chlore dosé donne un pourcentage inférieur de 4 % à celui de la chlorhydrine.

Dosage du chlore dans le produit bouillant entre 109° et 111° par la méthode au sodium-alcool :

Poids de la substance	0 gr. 3664
Poids de chlore trouvé	0 gr. 0762
Cl % trouvé	20.07 %
Cl % calculé	19.24 %

On a donc bien affaire à la chlorhydrine. C'est un liquide incolore, huileux, légèrement lacrymogène. Il se conserve assez bien, un certain temps, à l'abri de la lumière.

Constantes physiques :

$$\begin{aligned} D^{20^\circ} &= 1.114 \\ n^{20^\circ} &= 1.538 \end{aligned}$$

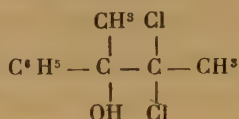
Réfraction moléculaire :

$$\frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \frac{M}{D} \left\{ \begin{array}{l} \text{trouvée : 51.59} \\ \text{calculée : 51.313} \end{array} \right.$$

La 3^e portion, passant vers 120°, n'a pas été redistillée, car elle est obtenue en trop petite quantité.

Elle titre 33.24 % en chlore. Ce n'est donc pas la chlorhydrine.

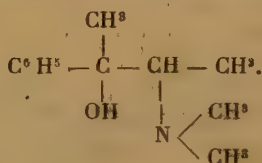
C'est peut-être le composé :



qui proviendrait de la déshydratation de la chlorhydrine et fixation d'une nouvelle molécule de ClOH. Il renferme théoriquement 32.46 % de Cl.

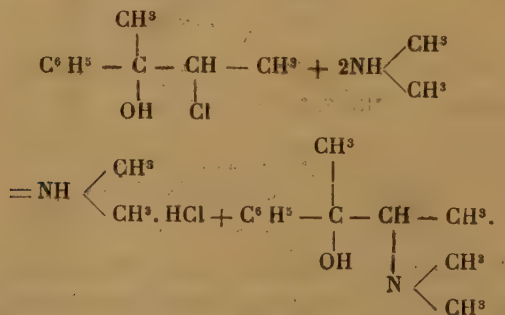
4^e Préparation du phényldiméthylaminobutanol.

Le phényl 3 diméthylamino 2 butanol 3

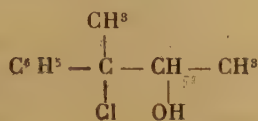


s'obtient par action de la diméthylamine sur la chlorhydrine obtenue et décrite au paragraphe précédent.

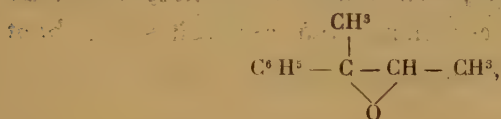
La réaction globale peut s'écrire :



Si la chlorhydrine de formule



isomère de la précédente et théoriquement possible s'était formée, elle donnerait d'ailleurs naissance au même amino-alcool. Comme l'explique Tiffeneau, une première molécule de diméthylamine peut agir sur ce produit comme éliminateur d'HCl pour donner l'oxyde d'éthylène, comme produit intermédiaire



et cet oxyde réagit sur la deuxième molécule de diméthylamine pour donner l'amino-alcool qui correspond à l'autre chlorhydrine.

On se sert, pour préparer l'amino-alcool, d'une solution benzénique de diméthylamine. Avant de la mettre en contact avec la chlorhydrine, il est bon de s'assurer de son titre, car ces solutions sont peu stables.

La diméthylamine ayant des propriétés basiques se dose par acidimétrie. On mesure, dans un récipient, 1 centimètre cube de solution de diméthylamine et 10 centimètres cubes de solution normale de SO^4H^2 ; après addition de 2 gouttes d'héliantine, on fait tomber de la soude normale jusqu'à virage. 1 centimètre cube de solution N de SO^4H^2 correspond à 0 gr. 045 de $\text{NH}(\text{CH}^3)^2$.

Préparation.

La chlorhydrine et la solution de diméthylamine sont mélangées dans un tube qui est scellé et chauffé à l'autoclave pendant une dizaine d'heures à 120°.

A la fin de la réaction, on constate la formation d'abondants cristaux de chlorhydrate de diméthylamine.

Cette réaction peut se faire à froid, mais elle est très longue. Un mélange de 10 grammes de chlorhydrine et 20 grammes de $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ en solution benzénique a été laissé 3 mois à la température du laboratoire et a fourni la quantité prévue d'amino-alcool. Les cristaux de chlorhydrate commencent à apparaître au bout de 2 à 3 jours et augmentent peu à peu.

Extraction de l'amino-alcool.

Les cristaux de chlorhydrate de diméthylamine sont essorés et lavés à la benzine. Les liquides sont réunis et la benzine est éliminée presque complètement par distillation. Cela permet de chasser la diméthylamine qui se trouve en excès, puisque cette base bout à très basse température.

Le liquide restant dans le ballon est traité par une solution d'acide chlorhydrique au 1/5°. Les composés basiques passent en solution. On lave à l'éther qui entraîne les impuretés. La solution acide est ensuite neutralisée par le carbonate de sodium et la soude. Les bases, mises en liberté, sont reprises par l'éther et l'on épuise les eaux alcalines par l'éther. Les liqueurs éthérées sont réunies et desséchées sur du sulfate de sodium anhydre.

Après avoir récupéré l'éther, on distille dans le vide.

L'amino-alcool passe vers 107° sous 10 millimètres.

C'est un liquide huileux, d'odeur animale.

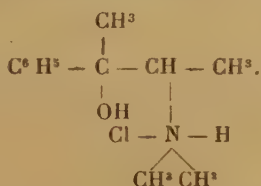
Constantes physiques :

$$n^{20^{\circ}} = 1.507$$

$$D^{20^{\circ}} = 0.978$$

R M	Calculée	58.05
	trouvée.	58.98

Par addition de HCl à une partie de cet amino-alcool, on obtient le chlorhydrate :



Ce composé a gardé l'état vitreux malgré des essais répétés de cristallisation.

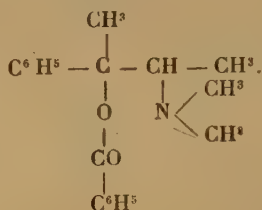
L'action du chlorure d'or sur le chlorhydrate en solution aqueuse a donné un chloroaurate bien cristallisé de couleur jaune qui fond à 148°.

Le chlorhydrate de la base doit jouir de propriétés sympathomimétiques puisqu'il appartient au groupe des éphédriues. L'action de ces médicaments est décrite dans le dernier paragraphe de ce travail.

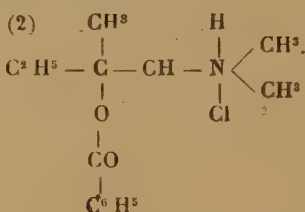
5° Préparation des chlorhydrates des éthers benzoïque et cinnamique du phényl 3 diméthylamino 2 butanol 3.

L'éthérification du groupement alcoolique tertiaire du phényldiméthylaminobutanol par l'acide ben-

zoïque, doit donner un corps de formule analogue à celle de la stovaïne :



La stovaïne a pour formule :



Cette éthérification doit donner au corps des propriétés anesthésiques locales. L'acide employé est presque toujours l'acide benzoïque, et on peut dire, avec FOURNEAU (10), que les éthers benzoïques de tous les amino-alcools sont anesthésiques à des degrés divers.

Le benzoate d'éthyle, employé seul, ne produit qu'une anesthésie locale très fugitive ; mais, lorsqu'il est associé avec un corps possédant un groupement aminé, qui apparaît comme un facteur de fixation, l'anesthésie est durable.

Pour obtenir le chlorhydrate de l'éther benzoïque, on met en contact les deux solutions suivantes :

- | | | | |
|----|---|-------------------------------------|-------|
| a) | { | phényldiméthylaminobutanol. | 5 gr. |
| | | benzène. | 5 gr. |
| b) | { | chlorure de benzoyle | 4 gr. |
| | | benzène | 5 gr. |

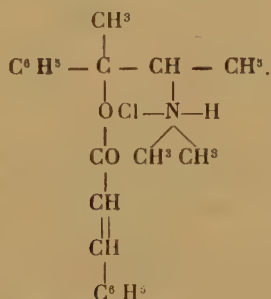
le mélange s'échauffe fortement, mais après refroidissement il ne se manifeste aucune trace de cristallisation.

Cela tient à ce que ces corps sont solubles dans le benzène. FOURNEAU (11) avait déjà constaté ce fait chez des corps analogues à poids moléculaire élevé.

Le produit est traité par l'éther anhydre. Le précipité obtenu par ce procédé a gardé longtemps l'état vitreux. Il a cristallisé dans l'alcool-éther.

Ces cristaux qui fondent à 89° environ sont doués des propriétés anesthésiques locales que la théorie laissait prévoir.

A l'aide du chlorure de cinnamyle, et en opérant de la même façon, on obtient le chlorhydrate de l'éther cinnamique :



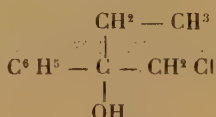
CHAPITRE IV

RECHERCHES SUR LE PHÉNYLCHLOROBUTANOL

1° Préparation du phénylchlorobutanol.

Le caractère agressif du composé bromé, obtenu et décrit au chapitre II, ne permettait guère son utilisation ; aussi ai-je préparé le dérivé chloré correspondant dans le but d'obtenir un dérivé aminé isomère du précédent.

Le phényl 2 chloro 1 butanol 2 :



est beaucoup moins piquant que le phénylbromobutanol et, par conséquent, d'un emploi plus commode.

On l'obtient en faisant réagir le bromure d'éthylmagnésium sur la chloracétophénone. Cette dernière substance, qui se présente sous l'aspect de cristaux rhombiques fondant à 58°-59°, provient de l'action du chlore sur l'acétophénone bouillante. Elle réagit normalement sur le magnésien, et, après les opérations habituelles d'extraction, le produit obtenu est rectifié dans le vide.

Une première distillation a fourni un produit passant entre 114° et 116° sous 15 millimètres. Au 2° tour la fraction principale passe entre 105° et 110° sous 10 millimètres.

Elle est constituée par un liquide incolore, huileux, d'odeur assez piquante. A l'abri de la lumière, il se conserve assez bien sans décomposition.

Dosage du chlore par la méthode de Stepanow.

Poids de la prise d'essai.	0 gr. 2451
Poids de chlore trouvé	0 gr. 0464
Cl % trouvé	18.91 %
Cl % calculé	19.24 %

Constantes physiques :

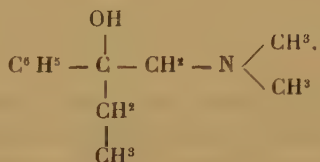
$$D^{20^{\circ}} = 1.111$$

$$n^{20^{\circ}} = 1.532$$

R M	trouvée.	50.94
	calculée.	51.313

2° Préparation du phényldiméthylaminobutanol.

L'action de la diméthylamine sur le phénylchlorobutanol donne naissance au phényl 2 diméthylamino 1 butanol 2 :



C'est un isomère de celui qui a été préparé à partir de la chlorhydrine du phénylbutylène.

35 grammes de l'alcool chloré précédent sont répartis, dans deux tubes scellés, avec 60 centimètres

cubes de solution de diméthylamine à 31 %, et chauffés 12 heures à l'autoclave à la température de 120°.

Après ce temps, les cristaux de chlorhydrate de diméthylamine sont essorés et lavés à la benzine. Les liqueurs sont réunies et la benzine est éliminée presque complètement par distillation.

Après extraction de l'amino-alcool on le rectifie par distillation dans le vide.

Il passe à 102° sous 10 millimètres.

C'est un liquide huileux, d'odeur très désagréable.

Constantes physiques :

$$n^{20^{\circ}} = 1.503$$

$$D^{20^{\circ}} = 0.974$$

Réfraction moléculaire :

Trouvée.	58.332
Calculée.	58.05

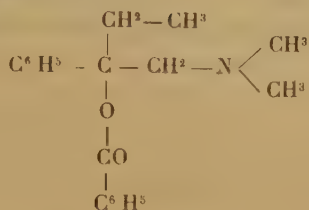
Cet amino-alcool a été transformé en chlorhydrate. Ce dernier se présente sous forme de cristaux incolores, hygroscopiques, fondant à 32° au bloc de MAQUENNE.

L'action du chlorure d'or donne, comme avec l'autre isomère, un chloroaurate bien cristallisé fondant à 135°.

**3° Préparation des chlorhydrates
des éthers benzoïque et cinnamique
du phényldiméthylaminobutanol.**

L'action des chlorures de benzoyle et de cinnamyle sur le phényl 2 diméthylamino 1 butanol 2 doit donner des composés isomères de ceux qui ont été décrits aux chapitres précédents.

Le chlorhydrate de l'éther benzoïque du phényl diméthylaminobutanol :



s'obtient en mélangeant les deux solutions suivantes :

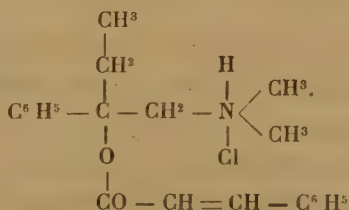
- | | |
|------------------------------------|-------|
| a) phényldiméthylaminobutanol. . . | 5 gr. |
| benzène | 5 gr. |
| b) chlorure de benzoyle | 4 gr. |
| benzène | 5 gr. |

Le mélange s'échauffe mais, comme dans le cas de l'isomère, il faut précipiter la substance à l'aide d'éther anhydre pour la recueillir.

Ce produit a gardé longtemps l'état vitreux. On n'a pu obtenir la cristallisation qu'à l'aide du mélange éthéro-alcoolique. Ces cristaux fondent à 94°.

Ils sont doués de propriétés anesthésiques locales. On peut s'en assurer en en faisant agir une petite partie sur le bout de la langue. L'anesthésie est assez longue à se produire, mais elle est très tenace.

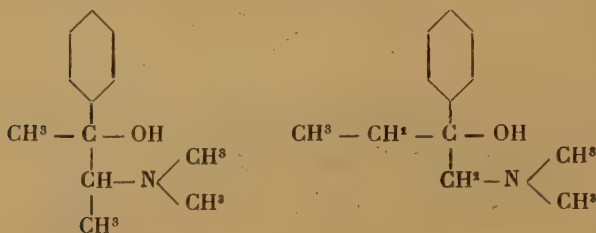
Le chlorhydrate de l'éther cinamique s'obtient de la même façon, à l'aide du chlorure de cinnamyle :



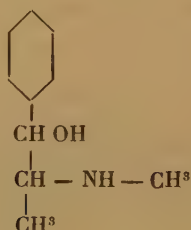
Ce composé recristallisé dans l'alcool fond à 43°.

4° Remarques sur l'action des composés
à propriétés sympathomimétiques.

Les deux amino-alcools obtenus :



ont beaucoup d'analogie avec l'éphédrine retirée de
l'*éphédra* et qui a pour formule :



ils doivent vraisemblablement agir d'une façon analogue
sur l'organisme.

L'éphédrine se range parmi les médicaments sympa-
thomimétiques ; c'est-à-dire qu'elle présente une action
élective spécifique sur le système sympathique.

On sait qu'en dehors du système nerveux central, un
grand nombre des actes de la vie sont sous la dépen-
dance d'un système vague ou végétatif. Ce dernier

comprend le système sympathique et son antagoniste le parasympathique, formé du pneumogastrique et de quelques nerfs qui lui sont associés. Ces systèmes régissent les mouvements inconscients.

Les composés qui ont une action élective sur le système sympathique déterminent une série de réactions lorsqu'ils sont introduits dans l'organisme.

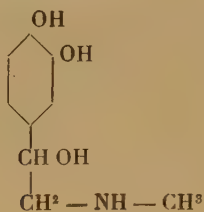
Ils activent les sécrétions des glandes, font contracter les vaisseaux, accélèrent les mouvements du cœur, contractent les fibres utérines, relâchent les sphincters et dilatent la pupille (mydriase). Cette mydriase est due à une action sur les fibres radiées de l'iris. Les alcaloïdes du groupe de l'atropine ont la même action apparente. Mais la dilatation de la pupille est due, dans ce cas, à la paralysie du nerf moteur oculaire commun, commandant les fibres circulaires du sphincter irien.

FOURNEAU et TIFFENEAU ont précisé, dans leurs travaux, quel était, parmi les divers groupements d'une molécule à actions sympathomimétiques, le facteur pharmacodynamique qui donnait à ces corps leurs propriétés si particulières.

Le groupement aminé a une importance essentielle. Il possède, par lui-même, une action sur la pression artérielle, mais, pour avoir toute son activité, il doit se trouver dans une molécule possédant un groupement benzénique et être lui-même en position β par rapport au noyau.

L'éphédrine possède bien cette caractéristique ainsi que les deux phényldiméthylaminobutanols que j'ai préparés.

Dans le cas de l'adrénaline :



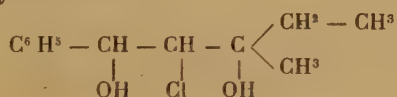
l'action sympathomimétique est encore renforcée par la présence, dans le noyau, de deux oxydriles en ortho, dont l'un est en para par rapport à la chaîne acyclique.

CONCLUSION

Au cours de la première partie de ce travail, j'ai essayé de doser l'oxyde de mésityle et l'alcool de Fellenberg en déterminant leur indice d'iode. Mais des réactions secondaires interviennent, qui faussent les résultats et rendent le dosage impossible.

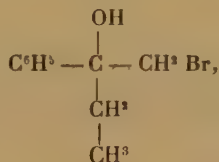
J'ai préparé ensuite plusieurs halohydrines nouvelles dont deux m'ont donné des dérivés à propriétés pharmacodynamiques.

La chlorhydrine :

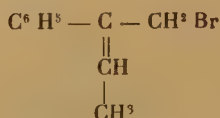


dérivée du phényl 5 méthyl 3 pentène 4 ol 3 s'obtient avec un faible rendement, la double liaison de l'alcool étant assez paresseuse. Elle se prépare néanmoins assez facilement à l'aide de solutions concentrées de chlorurée.

Le phényl 2 bromo 1 butanol 2 :

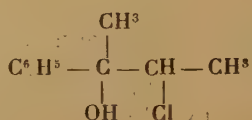


et son produit de déshydratation, le phényl 2 bromo 1 butylène 2 :

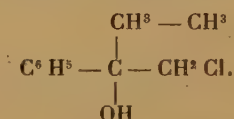


sont très désagréables à manipuler et assez agressifs. C'est pourquoi j'ai abandonné leur étude.

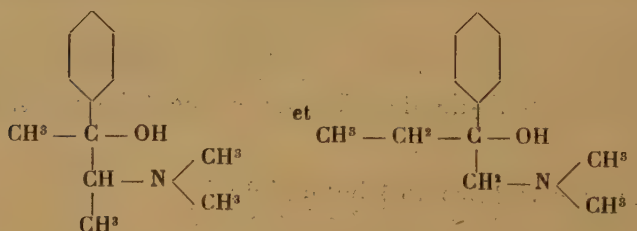
J'ai préparé ensuite la chlorhydrine dérivée du phénylbutylène :



et son isomère, le phényl 2 chloro 1 butanol 2 :



Ils m'ont donné deux amino-alcools :



appartenant au groupe des éphédrines et, par conséquent, doués vraisemblablement de propriétés sympathomimétiques.

En faisant réagir les chlorures de benzoyle et de cinnamyle en solution benzénique sur ces amino-alcools, j'ai obtenu les chlorhydrates des dérivés benzoylés et cinnamylés.

Ce sont des anesthésiques locaux. Une petite parcelle déposée sur la langue produit, au bout d'un moment, une anesthésie locale bien caractérisée.

Vu :

Nancy, le 11 décembre 1934.

Le Président de Thèse,
PASTUREAU.

Vu ET Approuvé :

Nancy, le 12 décembre 1934.

Le Doyen,
P. SEYOT.

Vu ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 13 décembre 1934

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,
Président du Conseil de l'Université.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. BADER. — *Recherches sur l'action de l'acide hypochloreux sur quelques acétones non saturées.* (Thèse Doctorat de l'Université de Nancy, 1925.)
2. BAMBERGER. — *Alicyklische Naptalin derivate* (*Lieb. An.*, 238, p. 81, 1895.)
3. BODROUX et TABOURY. — *Action du carbure de calcium sur quelques acétones.* (*Bull. Soc. chim.*, t. III, 1908, p. 829.)
4. BOUGAULT. — *Oxydation de l'anéthol et de quelques composés à chaîne latérale propénylique.* (Thèse Doctorat ès Sciences, Paris, 1903.)
5. DARZENS. — *Comptes rendus*, t. CXXI, p. 766
6. DETÈUF. — *Monochlorurée.* — Préparation de chlorhydrines par action sur les carbures éthyléniques. (*Bull. Soc. Chim.*, 1922, p. 102 et 1169.)
7. ERDMANN. — *Ber. d. d. Chem. Ges.*, 37, p. 4571, 1904.
8. FELLENBERG. — *Zur kenntnis der Einwirkung von Magnesium methyljodid auf mesityloxyd. u. Phoron.* (*Ber. d. d. Chem. Ges.*, 1904, t. XXXVII, p. 3578.)
9. FOURNEAU. — *Journal Ph. et Ch.*, 1904, t. XX, p. 485.
10. FOURNEAU. — *Préparation des médicaments organiques*, p. 92 et 333.
11. FOURNEAU. — *Bull. Soc. Chim.*, 1930, p. 878.
12. FOURNEAU et PUYAL. — *Bull. Soc. Chim.*, 1922, p. 424.
13. GRAEBE. — *Über Darstellung von Chlor mittels uber mangansaure Salze.* (*Ber. d. d. Chem. Ges.*, 1902, t. XXXV, page 43.)

14. HUGON. — *L'éphédrine*. (Thèse Université Nancy, 1932.)
 15. KAHLBAUM. — *D. R. P.*, t. LXVI, p. 866.
 16. KLAGES. — *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XXXIX, p. 2593, et t. XXXV, p. 2641 et 3507.
 17. KRASSUSKI. — Über die Art der Anlagerung von unterchloriger Säure an Aethylenkohlenwasserstoffe (*Centrbl.*, 1901, t. I, p. 990.)
 18. KÖHLER. — (*Bru.*, t. XXXVIII, p. 629.)
 19. LAUCH. — Über ein neues Verfahren zur Darstellung von additionsprodukten der unterchlorigen Säure. (*Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XVIII, p. 2287, 1885.)
 20. LOCQUIN. — Sur la préparation de l'oxyde de mésityle. (*Ann. de Chimie*, 1923, p. 32.)
 21. MARKOWNIKOFF. — Die Haloïdhydrine des Propylen glycols. (*Lieb. An.*, p. 153-251, 1870.)
 22. PASTUREAU et BERNARD. — Sur les halohydrines de l'oxyde de mésityle. (*Bull. Soc. Chim.*, t. XXXIII, 1923, p. 1445.)
 23. READ et HOOK. — The preparation and characterisation of ethylene bromhydrine. (*Chim. Soc.*, 1920, p. 1214.)
 24. TIEFFENEAU. — Carbures éthyléniques à chaîne pseudo-allylique. (*Ann. Ph. et Ch.*, t. X, 1907, p. 181 et 362.)
 25. VEILER (M). — Sur une réaction anormale du diméthyl penténol. (*Comptes rendus Ac. Sciences*, 1934, p. 1704.)
 26. WIJS. — *Pharm. Wechbl. v. Nederland*, t. XXXIX, 1902, p. 562 à 571.
 27. CLAISEU et CLAPARÈDE. — *Ber. d. d. Chem. Ges.*, t. XIV, p. 2460.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	5
PREMIÈRE PARTIE	
CHAPITRE PREMIER. — <i>Recherches sur la liaison éthylénique de l'oxyde de mésityle</i>	11
CHAPITRE II. — <i>Recherches sur la liaison éthylénique du sel d'Erdmann</i>	17
CHAPITRE III. — <i>Recherches sur la liaison éthylénique du diméthylpenténol</i>	20
DEUXIÈME PARTIE	
CHAPITRE PREMIER. — <i>Recherches sur le phénylméthylpenténol</i>	25
1° Préparation de l'alcool	25
2° Action de l'acide hypoiodéux sur le phénylméthylpenténol	26
3° Action de l'acide hypobromeux et du brome sur l'alcool de Klages	27
4° Action de l'acide hypochloreux sur le phénylméthylpenténol	29
5° Préparation du carbure dérivé du phénylméthylpenténol	33
CHAPITRE II. — <i>Préparation du phénylbromobutanol et du carbure correspondant</i>	35
CHAPITRE III. — <i>Recherches sur le phénylbutanol</i>	38
1° Préparation du phénylbutanol et du carbure de déshydratation	38
2° Action de l'acide hypoiodéux sur le phénylbutylène	40
3° Action de l'acide hypochloreux sur le phénylbutylène	43
4° Préparation du phényldiméthylaminobutanol	46
5° Préparation des chlorhydrates des éthers benzoïque et cinnamique du phényl 3 diméthylamino 2 butanol 3	49
CHAPITRE IV. — <i>Recherches sur le phénylchlorobutanol</i>	52
1° Préparation du phénylchlorobutanol	52
2° Préparation du phényldiméthylaminobutanol	53
3° Préparation des chlorhydrates des éthers benzoïque et cinnamique du phényldiméthylaminobutanol	54
4° Remarques sur l'action des composés à propriétés sympathomimétiques	56
CONCLUSION	59
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	63

IMP. LORRAINE, RIGOT & C^{ie}, NANCY
